
Résumé de rapport de synthèse

Cadre de prescription compassionnelle BOTOX (Toxine Botulique de type A)
Rapport n° 1 Période du 8 mai 2024 au 7 novembre 2024

1- Introduction

L'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament) a établi un cadre de prescription compassionnelle (CPC) pour le(s) spécialité(s) :

- BOTOX 50 UNITÉS ALLERGAN, poudre pour solution injectable,
- BOTOX 100 UNITÉS ALLERGAN, poudre pour solution injectable,
- BOTOX 200 UNITÉS ALLERGAN, poudre pour solution injectable,

dans le traitement de la douleur neuropathique périphérique chronique (depuis au moins 6 mois) bien localisée (surface ≤ 240 cm²) en tant que traitement adjuvant chez les patients adultes insuffisamment soulagés ou réfractaires aux autres traitements.

La mise à disposition du/de ces médicaments dans le cadre de prescription compassionnelle a démarré le 08 mai 2024.

2- Données recueillies

Ce rapport présente les données recueillies au cours de la période du 8 mai 2024 (date d'entrée en vigueur du CPC) au 7 novembre 2024 (date d'extraction des données).

Les patients avec une fiche de visite d'initiation (V0) complétée, enregistrée et signée entre le 8 mai 2024 et le 7 novembre 2024 et avec une administration de BOTOX avant le 7 novembre 2024 ont été inclus dans cette analyse (N=204).

a. Caractéristiques générales des patients / prescripteurs

Suivi des patients

Au total, 282 formulaires de visite d'initiation V0 (première administration) ont été saisis, dont 204 (72,3%) ont été signés par les médecins, constituant la population d'analyse. Parmi les 204 patients inclus, 21,1% (N=43) ont réalisé une première visite (V1), 2,9% (N=6) ont réalisé une deuxième visite (V2), 8,3% (N=17) ont réalisé une première visite trimestrielle (VX1) et 2,4% (N=5) ont arrêté le traitement au cours de la période d'analyse. Sur les 204 patients inclus, 84 (41,1%) ont initié BOTOX dans l'indication du CPC avant qu'il n'entre en vigueur et 120 patients (58,8%) étaient des nouveaux patients injectés par BOTOX dans l'indication du CPC.

Pour les patients ayant reçu BOTOX avant que le CPC soit établi (N=84), le temps médian entre la première administration et la visite d'initiation V0 était de 66 semaines (Q1-Q3=28,0-134,3 semaines).

Caractéristiques générales des patients

Le tableau 1 présente les caractéristiques démographiques à l'inclusion. La moyenne d'âge était de 57,8 ans ($\pm 15,9$ ans). Deux tiers de la population d'analyse étaient des femmes (61,3%).

Tableau 1 Caractéristiques des patients lors de la visite d'inclusion dans le CPC, période d'analyse 08/05/2024-07/11/2024 (N=204)

		Période d'analyse 08/05/2024- 07/11/2024 (N=204)
Age (année)	Données manquantes	0
	Moyenne ± écart-type	57,8 ± 15,9
	Médiane [Q1-Q3]	57,9 [47,1 - 69,9]
	Min. – Max.	19,1 - 97,2
Genre	Femme, n (%)	125 (61,3)
	Homme, n (%)	79 (38,7)
Poids (kg)	Données manquantes	67
	Moyenne ± écart-type	74,8 ± 16,7
	Médiane [Q1-Q3]	70 [64 - 84]
	Min. – Max.	42 - 131

Caractéristiques de la maladie

Les caractéristiques de la douleur neuropathique au moment de l'inclusion dans le CPC sont présentées dans le Tableau 2. Tous les patients inclus dans les analyses (N=204) présentaient des douleurs périphériques depuis au moins six mois avant le début du traitement par BOTOX dans le cadre du CPC. L'âge moyen au moment du premier diagnostic de douleur neuropathique était de 51,3 ans (\pm 17,3 ans). Sur l'échelle numérique de 10 points, l'intensité médiane de la douleur était de 7 (Q1-Q3=6-8) et de 5 (Q1-Q3=4-7) avec le questionnaire DN4. La principale étiologie de la douleur neuropathique était post-chirurgicale (44,6%, n=91/204).

Tableau 2 Principales caractéristiques de la douleur neuropathique enregistrée lors de la visite d'initiation (V0), période d'analyse 08/05/2024-07/11/2024 (N=204)

		Période d'analyse 08/05/2024-07/11/2024 (N=204)
Douleurs quotidiennes attribuées à une lésion nerveuse périphérique depuis au moins 6 mois, n (%)		204 (100,0)
Nombre d'année entre le diagnostic et l'inclusion	Données manquantes	0
	Moyenne ± écart-type	6,02 ± 6,83
	Médiane [Q1-Q3]	4,3 [2,1 - 7,3]
	Min. – Max.	0,1 – 47,6
Age au moment du diagnostic (année)*	Données manquantes	0
	Moyenne ± écart-type	51,3 ± 17,3
	Médiane [Q1-Q3]	51 [40 - 64]
	Min. – Max.	0 - 92
Intensité de la douleur sur l'échelle numérique d'auto-évaluation de la douleur (/10)	Données manquantes	0
	Moyenne ± écart-type	6,7 ± 1,4
	Médiane [Q1-Q3]	7 [6 - 8]
	Q1 - Q3	
	Min. – Max.	4 - 10
Intensité de la douleur score DN4 (/10)	Données manquantes	0
	Moyenne ± écart-type	5,6 ± 1,5
	Médiane [Q1-Q3]	5 [4 - 7]
	Min. – Max.	4 - 10
Etiologie de la douleur neuropathique périphérique, n (%)	Post-chirurgicale	91 (44,6)
	Post-traumatique	34 (16,7)
	Post-zostérienne	23 (11,3)
	Neuropathie diabétique	3 (1,5)
	Autres	53 (26,0)
	dont inconnues	9 (17,0)

*1 patient avec un âge au diagnostic incorrect

Le Tableau 3 présente les antécédents de traitement et le traitement pour la douleur au moment de la visite d'initiation (n=204). Au total, 39,2% des patients (n=80/204) avaient un antécédent d'un seul traitement pour soulager la douleur avant le début du traitement par BOTOX et 9,3% des patients (n=19/204) avaient reçu au moins 6 traitements différents pour soulager la douleur. Au moment de la visite d'initiation, 96,6% des patients (n=197/204) prenaient au moins un traitement pour soulager la douleur.

Tableau 3 Antécédent de traitement antalgique et traitement antalgique au moment de la visite d'initiation V0, période d'analyse du 08/05/2024 au 07/11/2024 (N=204)

	Traitement antérieur au CPC (N=204)	Traitement au moment de l'inclusion dans le CPC (N=204)
Au moins un traitement rapporté	n (%) 204 (100)	n (%) 197 (96,6)
Nombre de traitement rapporté		
0	-	7 (3,4)
1	80 (39,2)	120 (58,8)
2	35 (17,2)	47 (23,0)
3	34 (16,7)	17 (8,3)
4	26 (12,7)	6 (2,9)
5	10 (4,9)	5 (2,5)
≥ 6	204 (100)	197 (96,6)

Caractéristiques des prescripteurs

Au 7 novembre 2024, 25 prescripteurs avaient prescrit BOTOX dans le cadre du CPC. Ils étaient répartis sur l'ensemble du territoire français. Les 4 principales régions d'exercices des prescripteurs étaient les régions Provence-Alpes-Côte d'Azur (16,0%, n=4/25), Ile-de-France, Bourgogne-Franche-Comté et Pays de la Loire (12,0% chacune, n=3/25).

b. Conditions d'utilisation du médicament

Lors de la première administration de BOTOX (V0), la concentration de la solution reconstituée était de 2,5 unités ALLERGAN de BOTOX pour 0,1 mL pour l'ensemble des patients traités dans le CPC (n=204).

La dose totale administrée pour la première administration dans le CPC était comprise entre 5 et 300 unités ALLERGAN de BOTOX. La dose totale moyenne administrée était de 155,2 unités ALLERGAN de BOTOX (\pm 82,7 unités ALLERGAN de BOTOX). Le nombre de sites d'injection s'étendait de 1 à 60, avec une médiane de 40 sites d'injection (Q1-Q3=20-50).

Le Tableau 4 présente les modifications du traitement initial lors des visites de suivi. Le traitement a été modifié pour moins de 20% des patients au cours de la deuxième visite de suivi et de la visite trimestrielle VX1 (16,7%, n=1/6 et 17,6 %, n=3/17 respectivement). Le traitement a été interrompu pour 2 patients après V1 (4,7% des patients avec un formulaire V1) et pour 3 patients après V2 (50% des patients avec un formulaire V2).

Tableau 4 Description des modifications du traitement initial à chaque visite de suivi, période d'analyse 08/05/2024 au 07/11/2024

	Première visite de suivi (V1) N=43	Deuxième visite de suivi (V2) N=6	Visite trimestrielle (VX1) N=17
	n (%)	n (%)	n (%)
Changement du traitement BOTOX depuis la dernière visite (depuis V0 pour VX)	11 (25,6)	1 (16,7)	3 (17,6)
Si oui, le changement concernait			
Modification de la posologie	10 (90,9)	0 (0,0)	3 (100,0)
Arrêt temporaire	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Arrêt définitif	1 (9,1)	1 (100,0)	0 (0,0)
Décision sur la poursuite du traitement BOTOX			
Arrêt du traitement	2 (4,7)	3 (50,0)	0 (0,0)
Poursuite du traitement	41 (95,3)	3 (50,0)	17 (100,0)
Si poursuite du traitement, la posologie prescrite pour la prochaine administration était			
Manquante	2	1	
Standard	28 (71,8)	2 (100,0)	-
Inchangé	-	-	14 (82,4)
Modifiée	11 (28,2)	0 (0,0)	3 (17,6)

Au total, 5 formulaires de fin de traitement ont été reçus pendant la période d'analyse. La dose totale moyenne à l'arrêt du traitement était de 254,4 unités ALLERGAN de BOTOX (\pm 118,8 unités ALLERGAN de BOTOX). Les principales raisons de l'arrêt du traitement étaient un effet thérapeutique insuffisant (60%, n=3/5), la décision du patient (20%, n=1/5) et la progression de la maladie (20%, n=1/5).

c. Données d'efficacité

L'efficacité du traitement présentée dans le Tableau 5 a été évaluée en termes d'amélioration des symptômes cliniques, de changements dans l'intensité de la douleur depuis l'administration et du ressenti du patient sur sa qualité de vie.

Lors de la première visite de suivi (V1), 69,8% des patients (n=30/43) présentaient une amélioration des symptômes cliniques depuis la première administration et 67,4% des patients (n=29/43) présentaient une diminution de l'intensité de la douleur d'au moins 30%. Lors de la deuxième visite de suivi (V2), 50% des patients (n=3/6) présentaient une amélioration des symptômes cliniques depuis la première administration et une diminution de l'intensité de la douleur d'au moins 30%.

Tableau 5 Description de l'évaluation de l'état clinique depuis le début du traitement à chaque visite de suivi, période d'analyse 08/05/2024 au 07/11/2024

	Première visite de suivi (V1) N=43	Deuxième visite de suivi (V2) N=6	Visite trimestrielle (VX1) N=17
	n (%)	n (%)	n (%)
Amélioration des symptômes cliniques			
Non	13 (30,2)	3 (50,0)	-
Oui	30 (69,8)	3 (50,0)	-
Si le traitement a été poursuivi depuis la dernière visite, l'état clinique du patient est le suivant			17
Détérioré		-	1 (5,9)
Stable	--	-	11 (64,7)
Amélioré	-	-	5 (29,4)
Diminution de l'intensité moyenne de la douleur ou obtention d'un soulagement de la douleur d'au moins 30%*			
Non	14 (32,6)	3 (50,0)	-
Oui	29 (67,4)	3 (50,0)	-
Consommation des traitements concomitants pour la prise en charge de la douleur neuropathique			
Augmentée	6 (14,0)	2 (33,3)	1 (5,9)
Inchangée	23 (53,5)	4 (66,7)	15 (88,2)
Diminuée	9 (20,9)	0 (0,0)	1 (5,9)
Pas d'autre traitement	5 (11,6)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ressenti du patient sur sa qualité de vie			
Détériorée	-	-	0 (0,0)
Inchangée	-	-	5 (29,4)
Améliorée	-	-	12 (70,6)

*Évalué par l'échelle numérique

d. Données nationales de pharmacovigilance

Informations générales

Une recherche dans la base de données de pharmacovigilance d'AbbVie a été effectuée pour identifier les cas des patients traités BOTOX dans le cadre du CPC entre le 8 mai 2024 et le 7 novembre 2024.

Le tableau ci-dessous résume les cas extraits de la base de données pour la période couverte par ce rapport. Aucun cas du CPC n'a été identifié dans EudraVigilance.

Données de pharmacovigilance		
Nombre de cas	Nombre de cas graves	Nombre de décès
68	0	0

Les types de cas de pharmacovigilance rapportés sont les suivants :

Tableau 6 Types de cas de pharmacovigilance rapportés sur la période couverte par le rapport

Types de cas	Nombre de cas
Evènement indésirable (EI) seul	1
Situation particulière associée à un EI	2
Manque d'efficacité associé à un EI	2
Situation(s) particulière(s) seules	65
Utilisation non conforme au document de référence	41
Erreur médicamenteuse (SMQ broad) – PT: Utilisation non conforme au document de référence	12*
Manque d'efficacité	8
Utilisation non conforme au document de référence & manque d'efficacité	1
Utilisation non conforme au document de référence & Erreur médicamenteuse (SMQ broad) – PT: Utilisation hors indication	1
Manque d'efficacité & Erreur médicamenteuse (SMQ broad) – PT: Utilisation hors indication	2*
Total	68

* Les cas 5950135 et 5965417 ont été corrigés après la publication du rapport et ne figurent pas comme tel dans l'annexe.

Aucun effet indésirable considéré comme relié à BOTOX n'a été rapporté. Une relation de causalité avec BOTOX a été rapportée pour deux situations particulières :

- Cas **5850127** : Un manque d'efficacité (PT : Non répondeur au traitement) a été rapporté comme étant relié à BOTOX par le médecin. Un évènement indésirable non grave de douleur (PT : Pain) a également été rapporté, mais jugé comme non relié au médicament. Le traitement par BOTOX a été arrêté en raison du manque d'efficacité.
- Cas **5899072** : Un manque d'efficacité (PT : Inefficacité médicamenteuse) a été considéré comme relié à BOTOX par le médecin.

La grande majorité des cas (67) rapportaient des situations particulières. Le 68^{ème} cas (5958820) a rapporté une détérioration clinique. L'évènement a été évalué comme n'étant pas relié à BOTOX. La posologie de BOTOX a été modifiée (détails non disponibles) et la qualité de vie du patient s'est améliorée.

Effets indésirables graves

Aucun effet indésirable grave n'a été identifié au cours de la période couverte par le rapport.

Effets indésirables non graves

Aucun effet indésirable non grave n'a été identifié au cours de la période couverte par le rapport.

Analyse des cas d'exposition avec et sans effet indésirable au médicament pendant la grossesse ou au cours de l'allaitement

Aucun cas d'exposition in utero pendant la grossesse ou l'allaitement n'a été rapporté au cours de la période couverte par le rapport.

Situations particulières avec ou sans effet indésirable

Soixante-sept cas ont rapporté des situation(s) particulière(s) :

Tableau 7 Types de situations particulières rapportées sur la période couverte par le rapport

Types de cas	Nombre de cas
Situation particulière associée à un EI	2
Manque d'efficacité associée à un EI	2
Situation(s) particulière(s) seules	65
Utilisation non conforme au document de référence	41
Erreur médicamenteuse (SMQ broad) – PT: Utilisation non conforme au document de référence	12
Manque d'efficacité	8
Utilisation non conforme au document de référence & manque d'efficacité	1
Utilisation non conforme au document de référence & Erreur médicamenteuse (SMQ broad) – PT: Utilisation hors indication	1
Manque d'efficacité & Erreur médicamenteuse (SMQ broad) – PT : Utilisation hors indication	2
Total	67

Deux des 67 cas ont rapporté une situation particulière (manque d'efficacité) associée à un effet indésirable, non considéré comme relié à BOTOX :

- Le cas 5850127 a décrit une « douleur non soulagée » (PT : Douleur),
- Le cas 5851998 a décrit une « progression de la maladie » (PT : Progression de la maladie).

Parmi les 65 cas restants :

Cinquante-sept cas décrivaient une situation dans laquelle BOTOX n'était pas utilisé conformément à l'indication du CPC.

Quarante-trois cas ont rapporté une utilisation non conforme au PUT avec le PT « Utilisation non conforme au document de référence ». Dans la majorité des cas (40/43), BOTOX a été utilisé en monothérapie.

Dans les 3 cas restants, la raison de l'utilisation non conforme au PUT a été indiquée comme ci-dessous :

- L'étiologie n'était pas conforme avec l'indication du CPC (cas 5950123),
- L'intervalle d'administration était de 8 semaines au lieu de 12 semaines (cas 5965322),
- Le nombre de sites d'injection dépassait les 60 sites (cas 5845953).

Un cas (5940646) a rapporté à la fois une utilisation de BOTOX en monothérapie (PT : Utilisation non conforme au document de référence) et un manque d'efficacité, et un cas (5782123) a rapporté une utilisation de BOTOX en monothérapie (PT : Utilisation non conforme au document de référence) et une étiologie non conforme au PUT.

Aucun effet indésirable n'a été signalé dans ces 43 cas d'utilisation non conforme au PUT.

Quinze (15) cas ont été rapportés avec le PT « Utilisation du produit dans une indication non approuvée ».

Dans 3 cas, ce PT était associé à une autre situation particulière : Manque d'efficacité (cas 5942294 et 5950135) et PT : Utilisation non conforme au document de référence (cas 5782123). Dans tous ces cas, l'étiologie n'était pas conforme avec l'indication du CPC (douleur neuropathique périphérique). Les étiologies non conformes sont présentées ci-dessous :

Tableau 8 Types d'étiologies non conformes rapportées sur la période couverte par le rapport

Etiologie non conforme à l'indication du CPC	Nombre de cas	Numéro de cas
Névrалgie du trijumeau*	4	5954100,5954333, 5942294, 5949760
Algodystrophie	2	5959418, 5954336
Syringomyélie cervico-dorsale	1	5782123
Polyneuropathie secondaire à une maladie de Charcot-Marie-Tooth	1	5954309
Post-COVID 19	1	5954085
Sclérose en plaques	2	5950123, 5963334
Post-AVC	1	5953988
Goujerot Sjogren et neuropathie à petites fibres	1	5954317
Evolution T7	1	5963179
Épendymome	1	5963364
Polyneuropathie sans étiologie	1	5950135

* Les cas de névralgies du trijumeau ont été reportés comme des utilisations non conformes avec l'indication du CPC. Il existe des différences de classification de l'attribution centrale ou périphérique de ces douleurs neuropathiques entre les recommandations internationales de l'IASP (Association Internationale d'étude de la Douleur) et les classifications françaises.

Manque d'efficacité

Treize cas ont rapporté un manque d'efficacité (SMQ_N Manque d'efficacité) :

- Pas de réponse au traitement (PT : Non répondeur au traitement) : 8 cas,
- Inefficacité (PT : Inefficacité médicamenteuse) : 6 cas.

Un cas (5987644) a rapporté deux fois le PT « Non répondeur au traitement ». Dans ces cas, les événements ont été rapportés comme « Pas d'amélioration des symptômes cliniques ».

Un cas (5940646) a rapporté à la fois un manque d'efficacité et une utilisation en monothérapie non conforme au PUT avec le PT « Utilisation non conforme au document de référence », et deux cas (5942294 et 5950135) ont rapporté un manque d'efficacité et une étiologie non conforme au PUT avec le PT « Utilisation du produit dans une indication non approuvée ».

Deux des 13 cas de manque d'efficacité ont décrit un évènement indésirable :

- Le cas 5850127 a rapporté une douleur (PT : Douleur) décrite comme une « douleur non soulagée »,
- Le cas 5851998 a rapporté une progression de la maladie (PT : progression de la maladie).

Dans deux cas (5850127 et 5899072), les PT « Non répondeur au traitement » et « Inefficacité médicamenteuse » ont été évalués comme étant reliés à BOTOX par le rapporteur.

Données cumulatives

Les données cumulatives ne sont pas applicables car il s'agit du premier rapport de synthèse du CPC BOTOX. Des données cumulatives seront fournies dans les prochains rapports.

Signal de sécurité

Aucun signal de sécurité n'a été identifié ou réévalué dans le cadre de ce CPC sur la période couverte par le rapport.

3- Conclusion

Ce premier rapport de synthèse intermédiaire couvre la période du 08 mai 2024 au 07 novembre 2024. À la date de gel de base de ce rapport, 204 patients ont été traités dans le CPC dont 28 % (57 patients) qui ne répondaient que partiellement à l'indication du CPC.

Lors de la première visite V1, environ 70 % des patients présentaient une amélioration des symptômes cliniques et environ 67 % des patients présentaient une diminution de l'intensité de la douleur d'au moins 30 %. De plus, la perception de la qualité de vie a été améliorée pour environ 70 % des patients.

Une recherche dans la base de données de pharmacovigilance d'AbbVie a permis d'identifier 68 cas rapportés dans le cadre de de CPC sur la période couverte par le rapport. Tous les cas sauf un (rapportant une détérioration clinique) étaient des situations particulières. Ces cas étaient répartis en deux catégories : une utilisation non conforme au Protocole d'Utilisation Thérapeutique (PUT) rapportée dans 57 cas et un manque d'efficacité rapporté dans 13 cas. Trois cas rapportaient les deux situations particulières.

Sur les 67 situations particulières, 2 cas ont signalé une situation particulière avec un évènement indésirable (EI) associé non relié au traitement (douleur et progression de la maladie, respectivement). Aucun nouveau problème de sécurité n'a été identifié au cours de l'intervalle de déclaration.

Sur la période considérée, les données de sécurité et d'efficacité issues du suivi des patients traités dans le CPC ne remettent pas en cause le rapport bénéfice/risque de BOTOX dans les douleurs neuropathiques périphériques.